Généralités :

Introduction :
Aucune cellule de l'organisme ne peut vivre de manière isolée, toutes les cellules communiquent entre elles ; cette communication fait intervenir des molécules de signalisation.
La communication cellulaire contrôle : la croissance et la différenciation cellulaires, les métabolismes intracellulaires, la synthèse et l'adressage des protéines et la composition des liquides extra et intracellulaires

Les molécules de signalisation sont reconnues par un récepteur, déclenchant ainsi l'organisation de la réponse cellulaire, celle-ci se fait toujours par l'intérieur de la cellule.

Les molécules de signalisation :
- Les molécules hydrosolubles : les peptides, les polypeptides et les protéines

- Les molécules liposolubles : les dérivés d'AG, les dérivés de cholestérol, des dérivés de AA et les molécules simples (l'O_2, le CO_2, le NO)

- Les molécules nature ionique : Na^+, K^+, Ca^+...etc. Elle peuvent induire l'ouverture ou la fermeture transitoire des canaux ioniques permettant la génération de courants trans-membranaires

Différents types de transmission :
La distance parcourue est à la base de la classification de la transmission de message :
- La transmission endocrine : les molécules de signalisation sont appelées hormones, elles sont synthétisées par des cellules endocriniennes et libérées dans la circulation pour atteindre leur cellule cible éloignée. Elles sont toutes dégradées après avoir accompli leur actions

- La transmission paracrine : les molécules de signalisation émises par la cellule A agissent sur une cellule B qui lui est adjacente.

- La transmission autocrine : les molécules de signalisation émises par la cellule A se fixent sur A après avoir transité dans la circulation, **ex :** les facteurs de croissance.

- La transmission nerveuse : la communication entre cellules émettrices et réceptrices est réalisée au niveau des synapses. L'affinité pour le récepteur est moindre

Les hormones et les facteurs de croissance, contrairement aux neuromédiateurs sont sécrétés (= libérés dans la circulation) et vont donc subir une dilution. Chaque molécule a son propre facteur de dilution.
Les molécules de signalisation appartenant au système immunitaire sont appelées aux cytokines

Les ordres transmis :
Les informations transmises par les molécules de signalisation peuvent être classées en 3 types d'ordre classés par deux (opposés) :
- Voie de prolifération : croissance =/= différenciation
- Voie de la motilité : adhésion =/= migration
- Voie de la survie : survie =/= mort cellulaire

Rq : Dans les cellules tumorales il y a production excessive de facteurs de croissance qui vont stimuler la prolifération incontrôlée des cellules tumorales mais aussi adjacentes non tumorales

Dans l'organisme tout est fait pour assurer 2 choses : survie de la cellule, éviter le gaspillage

Les hormones :

Définition :
Molécules de signalisation produites par les cellules endocrines et libérées dans la circulation.

L'hormone peut soit rencontrer sa cellule cible, soit passer dans le rein (avec le risque d'être éliminée dans les urines), soit passer dans le foie (peut être transformée et désactivée)
La sécrétion endocrinienne tient toujours compte des pertes

Facteurs en commun à toutes les hormones :

- Concentration très faible, entre 10^{-9} et 10^{-12} M
- Le récepteur est un élément obligatoire responsable de l'organisation de la réponse
- Libération dans la circulation = sécrétion

Le rythme de sécrétion diffère d'une hormone à l'autre mais la majorité est secrétée par 24h (selon le monde circadien) à l'exception des oestrogènes et de la progestérone

Classification des hormones : selon la structure chimique
1/ Hormones dérivant de la tyrosine : les HT sont liposolubles et les cathécolamines sont hydrosolubles

2/ Hormones stéroïdes : dérivant du cholestérol, elles sont classées selon le nombre carbones :

- 21C : glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes, progestérone
- 19C : androgènes (cible = cellule musculaire)
- 18C : œstrogènes

La cellules endocriniennes possèdent les enz qui permettent d'orienter la synthèse des H.stéroïde en fonction du nombre de C : la progestérone est le précurseur des androgènes et des œstrogènes : mécanisme de filiation : 27C (choles) => 21C => 19C => 18C.

3/ Les protéines : la plus petite possède 3 AA, seules hormones stockées dans des vésicules de sécrétion

Les protéines de grande taille (pas forcément quaternaires) sont codées par des gênes formés par des exons et des introns => transcription => épissage = retrait des introns => traduction

Régulation :

- Régulation de la synthèse de l'hormone
- Régulation du stockage de l'hormone
- Régulation de la sécrétion (quantité d'hormone libérée)
- Régulation du transport
- Régulation au niveau du SNC : l'hypothalamus est influencé par des stimuli externes

C'est la régulation par l'intermédiaire du SNC qui explique pourquoi les hormones sont sécrétées à des rythmes variables, ce rythme se fait en réponse aux différents besoins de la cellule, qu'on appelle réponse physiologique (variation physiologique) mais aussi aux variations pathologiques

Transport des hormones et ses caractéristiques :

Types de transport : le transport est conditionné par la solubilité de l'hormone :
- Les hormones hydrosolubles sont véhiculées directement vers leurs cellules cibles. Ce sont les hormones protéiques, à l'exception de certaines ; **ex :** la GH (c'est lié à sa structure)
- Les hormones liposolubles (dérivées de AA ou hormones stéroïdes) véhiculées par un transporteur.

Caractéristiques du transporteur :

- C'est une protéine : car il ne peut être qu'hydrosoluble

- Sa concentration est variable : s'il est spécifique à une hormone il sera d'une concentration faible, et s'il transporte plusieurs hormones il aura une grande concentration
- Il est de faible poids moléculaire : pour qu'il puisse traverser n'importe quel type de vx

Types de transporteurs :
- Le transporteur peu spécifique : capable d'assurer le transport d'une grande variété de molécules (pas forcément hormones) l'interaction présente un grand nombre de sites de liaison de faible affinité

- Le transporteur spécifique : possède un petit nombre de sites de liaisons de grande affinité. Ils fixent spécifiquement une hormone ou un groupe d'hormones apparentées (même motif structural)

Conséquence : Une petite affinité implique un grand Kd cela veut dire que pour l'albumine par exemple, les molécules qui occupent en premier les sites seront les plus concentrées



$[H] + [P] \overset{Kd}{\underset{Ka}{\rightleftharpoons}} [HP]$ $Kd = [H].[P] / [HP]$

Le complexe HP présente deux fonctions :
- C'est un réservoir d'hormone libre.
- Il protège l'hormone de l'élimination (excrétion) rénale et de la transformation hépatique

Le Kd représente la concentration de l'hormone pour laquelle, la moitié des sites de liaison du transporteur son occupés

Cette relation existe dans la circulation, cela veut dire que dans la circulation il existe de l'hormone libre et de l'hormone liée au transporteur

Cependant, nous avons déjà dit que l'hormone est insoluble dans l'eau, comment se fait-il qu'elle soit retrouvée dans la circulation ? ***Réponse :*** *d'abord sa concentration est très petite, et puis cette hormone libre représente l'hormone qui agit sur la cellule cible.*
L'hormone s'interpose entre le complexe et le récepteur, elle sera entourée et véhiculée vers la cellule cible

La cellule doit faire face à n'importe quelle situation, donc les sites ne sont jamais à 100% saturés.
Ex : *Dans les conditions normales la transferrine n'est saturée qu'au tiers, le reste de la capacité est prévu en cas de surcharge du fer, car il est toxique.*

Interaction hormone-récepteur :
Une cellule reçoit des milliers de molécules de signalisation, elle les reconnaît chacune grâce à un récepteur particulier (liaison non covalente). Le récepteur possède deux fonctions :
- Reconnaissance et liaison de l'hormone avec une grande affinité.
- Transformation de l'interaction hormone-récepteur en un signal qui déclenche l'organisation de la réponse cellulaire

R! *la majorité des récepteurs sont activés par des molécules (hormones, neurotransmetteurs, facteurs de croissance, cytokines...etc.)*
Certaines récepteurs sont activés par des changements de concentration d'un métabolite (O_2 - NO - Na^+ - K^+) ou par des stimuli physiques (lumière, chaleur, le toucher, l'odorat)

La classification de la réponse se fait selon la nature physico-chimique de l'hormone :
1- Les récepteurs membranaires (récepteurs de surface) :
Ils sont localisés à l'intérieur de la membrane, ils présentent des domaines extra-cellulaire, trans-membranaire et intra-cellulaire, dont chacun assure une fonction particulière.

Transduction : transfert de l'information de l'extérieur de la cellule vers l'intérieur de la cellule grâce à des relais, car l'hormone protéique est incapable de traverser la membrane

La réponse de la cellule aux hormones hydrosolubles se fait par des protéines déjà existantes

2- Les récepteurs intra-cellulaires (nucléaires) : ils interagissent avec les hormones lipophiles capables de traverser les membranes. La réponse de la cellule se fait par transcription de gènes spécifiques (fabrique ou annulation de la synthèse de protéines)

La réponse peut être à la fois cytosolique et nucléaire

Mode de liaison hormone récepteur :
L'hormone se lie spécifiquement à son récepteur par une réaction d'équilibre :



$[H] + [R] \xrightleftharpoons[K_a]{K_d} [HR]$ $K_d = [H].[R] / [HR]$

Le Kd représente la concentration de l'hormone pour laquelle la moitié des sites du récepteur sont occupés.
Le degré de la réponse cellulaire est proportionnel à la quantité de RH

Propriétés communes de tous les récepteurs :
1- Interaction hormone-récepteur spécifique, de grande affinité, avec de nombreux sites de liaisons

2- Amplification du message, **ex :** une concentration de glucagon de 10^{-12} M provoque une libération de 10^{-5} M de glucose

3- Le devenir du complexe hormone-récepteur : une fois que l'hormone apporte son signal, elle n'est plus fonctionnelle. La destinée du récepteur varie en fonction des besoins de la cellule.

- Si la cellule a assuré ses besoins, elle empêche le récepteur d'interagir avec une autre hormone, soit en l'internalisant, soit en envoyant un message pour modifier la structure du récepteur de telle sorte qu'il ne reconnaisse plus l'hormone, **ex :** phosphorylation du récepteur.
- Dans le cas contraire, le récepteur est recyclé.

R! des analogues synthétiques d'hormones naturelles sont largement utilisés comme médicaments. Ils se répartissent en deux groupes :

- Les agonistes : se lient au niveau des sites récepteurs de l'hormone naturelle et induisent une réponse similaire

- Les antagonistes : se lient au niveau du récepteur mais n'induisent pas de réponse de la cellule

La réponse cellulaire :

Schématiquement la réponse cellulaire peut être classée en deux types, selon la nature physico-chimique de l'hormone :
1- Changement dans l'activité ou la fonction de protéines spécifiques (activation, inhibition ...etc.)
2- Changement dans la quantité de protéines spécifiques

I. Cas des hormones lipophiles :

Toutes les hormones lipophiles possèdent un récepteur intra-cellulaire principalement nucléaire, jouant le rôle de facteur de transcription et provoquant la transcription de gènes spécifiques.

Structure et fonction des récepteurs nucléaires : les récepteurs sont classés en 3 groupes :

- **NR3 :** ce sont les récepteurs des hormones stéroïdes : récepteurs des œstrogènes (ERα et ERβ), progestérone (PR), androgènes (AR), minéralocorticoïdes (MR), glucocorticoïdes(GR)

- **NR1 :** ils fixent les hormones thyroïdiennes (TRα et TRβ), vitamine D, l'acide rétinoïque (dérivé de la vitamine A)

- **NR2 :** ils regroupe les récepteurs accessoires de l'acide rétinoïque

R! *Chaque groupe contient des récepteurs apparentés dont le ligand n'est pas encore connu,* ***ex :*** *les*

récepteurs ERRα et ERRβ sont des récepteurs apparentés aux récepteurs des œstrogènes

Caractéristiques communes :

Tous les récepteurs nucléaires possèdent :

- Un domaine N terminal : responsable de l'activation de la transcription
- Un domaine central responsable de la liaison à l'ADN
- Une région charnière, à coté du centre, responsable de la translocation du complexe HR
- Un domaine C terminal responsable de la fixation du ligand

Le récepteur des hormones stéroïdes : (les mieux connus)

Il comporte 4 domaines appelés : AB (N terminal), E (C terminal) , C et un petit domaine D.

NH2 - AB	AF1	C	D	E	AF2	F - **COOH**

En absence d'hormones, le récepteur est cytoplasmique associé à des molécules chaperonnes HSP90 (Heat Shock Protein).

Elles entourent le domaine E du récepteur et forment un complexe hétéro-oligomérique assurant ainsi deux fonctions :

- Protection du récepteur contre les protéases (et non nucléases!)
- Maintient du récepteur dans un état inactif : région C maintenue droite et rigide

La seule présence de l'hormone provoque le retrait des HSP90 et la dimérisation du récepteur.

Ensuite se produit une modification de la conformation du dimère : la région C se courbe, ceci provoque la translocation du complexe hormone-récepteur vers le noyau.

=> La dimérisation, le repliement de la région C et la translocation se font grâce au domaine D

Le passage dans le noyau dépend de la reconnaissance de séquences spécifiques appelées NLS (Nuclear Localisation Sequence) par les Karyophérines

Le domaine C est le domaine de liaison de l'ADN, il possède des structures caractéristiques appelée Zinc Fingers qui se lient à des séquences spécifiques d'ADN appelée HRE (Hormone Responsive Elements)

Les Zinc Fingers possèdent deux régions, dans chacune d'elles 9 résidus de Cys établissent des régions de coordination avec un atome de Zn.

R! *En général, la présence d'un motif structural (**ex :** molécule Zn centrale, 12 Leu organisées en arc => région zipper Leucine) indique un facteur de transcription*

Les HRE possèdent des séquences particulières appelées séquences consensus, celles des hormones stéroïdes sont palindromiques (répétitions inverses).

Le récepteur des hormones stéroïdes est appelé NR3 car les deux séquences palindromiques sont séparées par un triplet de nucléotides. Celles des NR1 sont séparées par 4 bases. (el3eb)

Les récepteurs NR1 :

Ils sont localisées dans le noyau en absence ou en présence d'hormones. Dans ce cas la transcription des gènes dépend du compactage de la chromatine

L'acétylation des histones permet le relâchement de la chromatine => exposition des gènes, la transcription peut se faire

La dés-acétylation entraine le compactage de la chromatine : la transcription ne peut pas se faire

R! *Les récepteurs nucléaires peuvent exercer des fonctions cytoplasmiques indépendantes de leurs fonctions de transcription. Celles-ci s'exercent sur les voies de signalisation impliquées dans la prolifération cellulaire ou la libération de Ca^{2+} dans le cytosol*

Applications cliniques :

Les récepteurs nucléaires sont la cible de nombreux médicaments, ils peuvent être de nature agoniste ou antagoniste et à visée métabolique ou endocrinienne.

Il existe deux grands types de cancers hormono-dépendants : les cancers du sein et les cancers de la prostate.

Ex1 : Récepteurs des oestrogènes et de la progestérone
Les œstrogènes favorisent la croissance du cancer du sein et de l'endomètre en favorisant la prolifération des tissus qui expriment le récepteur ERα (70% des cancers du sein expriment le récepteur ERα en excès).

Le récepteur ERβ est un régulateur négatif du récepteur ERα dans les tissus mammaires normaux : il régule l'activité transcriptionnelle de ERα par formation d'un hétéro-dimère (Il empêche l'homo-dimérisation) et en diminuant le taux de transcription.

Deux groupes de médicaments sont utilisés dans le cancer du sein :

- Les SERM (Selective Œstrogen Receptor Modulator) : dans cette famille on trouve le Tamoxifène et ses dérivés. Ce sont des anti-œstrogènes, après liaison au récepteur, ils empêchent un certain nombre de leurs effets (pas tous)

- Les SERD (Selective Œstrogen Receptor Down-regulation) : ce sont des antagonistes qui se lient à ERα avec la même affinité que les œstrogènes.

Ex2 : Récepteurs des androgènes :
De la même façon, le récepteur des androgènes est exprimé anormalement dans tissus prostatiques cancéreux.

Les cancers de la prostate sont donc sensibles à une hormonothérapie => Castration par des anti-androgéniques qui prennent la place de l'hormone naturelle (testostérone)

II. Cas des hormones protéiques :

Les hormones protéiques se fixent sur un récepteur membranaire qui transfert l'information de l'extérieur de la cellule vers l'intérieur : la transduction.

Le récepteur membranaire est toujours formé de 3 parties :

- Un domaine N-terminal extra-cellulaire responsable de la liaison de l'hormone.
- Un domaine trans-membranaire intervenant dans le transfert de l'information
- Un domaine C-terminal intra-cellulaire intervenant dans la régulation du récepteurs

Schématiquement il existe deux mécanismes de transduction :

- Les récepteurs couplés à une enzyme (effecteur) par l'intermédiaire des protéines G : l'effecteur doit être à la fois dans la membrane et du coté cytosolique
- Les récepteurs portant une activité enzymatique dans leur région cytosolique.

1- Les récepteurs couplés à la protéine G : (GPCR)

La protéine G active des effecteurs qui produisent des seconds messagers, ceux-ci constituent le signal résultant du mécanisme de transduction, ils vont exercer des fonctions diverses qui constituent la réponse cellulaire

Les GPCR sont capables de reconnaître des hormones et des neuromédiateurs et interviennent dans :

- Les processus hormonaux.
- Les processus de la vision, l'olfaction, le goût et le toucher
- La croissance cellulaire.
- L'entrée de certains virus et bactéries dans les cellules.

Structure :
Ils sont formés de 7 domaine trans-membranaires (une seule chaîne qui traverse 7 fois) et présentent 3 boucles extra-cellulaire (E2, E3, E4) et 3 boucles intra-cellulaires (C1, C2, C3).

La boucle C4 (extrémité COOH) intervient dans la régulation du récepteur

Abréviation : Récepteur 7 TMB = récepteur couplé à la protéine G, avec 7 domaines trans-mb dont la réponse est intra-cellulaire (Aya khlass)

Classification :
Plus de 850 GPCR sont connus, ils sont classés en 5 familles en fonction du ligand et du type de liaison qu'ils établissent avec lui, la majorité des hormones appartiennent à 2 familles :

- La famille de la Rhodopsine.
- La famille des Sécrétines.

Les protéines G :
Ce sont des hétéro-trimères formés de 3 chaînes polypeptidiques (α, β, γ), les s-u β et γ sont étroitement liées.

À l'état de repos, la s-u α est liée à β-γ et porte le GDP, et dans cette état il n'y a aucune interaction avec le récepteur

Les protéines G sont insérées dans la membrane grâce à des substituts lipidiques : palmitoyl ou myristoyl au niveau de la s-u α (portion N-terminal) et farnesyl ou géranyl au niveau de la s-u γ (portion C-terminal)

Fonctionnement :

- Fixation de l'hormone => changement de conformation du récepteur => reconnaissance de la s-u α.
- Fixation des s-u α(GDP)-β-γ au niveau du récepteur
- Dissociation des s-u β-γ.
- Remplacement du GDP par le GTP au niveau de la s-u α grâce aux GEF (Guanine Exchange Factor)
- Dissociation de la s-u α(GTP) pour activer l'effecteur enzymatique
- Hydrolyse du GTP en GDP par les GAP (GTPase Activating Protein) et reformation du complexe α(GDP)-β-γ

L'effecteur :
1- L'adényl cyclase : (c'est l'effecteur le plus répandu)
Son domaine intracellulaire est appelé domaine C, il possède un site de liaison pour l'ATP et un site actif de l'enzyme responsable de la transformation de l'ATP en AMPc
Premier messager = hormone Deuxième messager = AMPc

Fonctionnement :

- L'AMPc va agir sur des protéines kinase A. cette fixation est coopérative, ce qui permet un résultat rapide et ample.

- Les PKA vont phosphoryler des protéines cytosoliques spécifiques => cette phosphorylation représente la réponse de la cellule cible
- Une partie de l'arrêt de la réponse se fera par la déphosphorylation de la protéine cible

C'est la même PKA qui existe dans toutes les cellules, ce sont les protéines phosphorylées qui diffèrent d'une cellule à une autre.

Dans certains types cellulaires, l'augmentation de l'AMPc peut entrainer une réponse qui est nécéssaire pour une partie de la cellule, mais indésirable et dommageable pour les autres parties.

Les AKAP (protéines associées à la PKA) ordonnent à la PKA d'agir uniquement dans des compartiments spécifiques, elles possèdent un domaine de liaison à la PKA et un domaine assurant la localisation sub-cellulaire.

2- La phospholipase C :

Dans ce cas le second message est l'augmentation du Ca^{2+} cytosolique. Elle dépend directement de sa libération à partir du milieu extra-cellulaire et les calciosomes

R! *Les concentrations du Ca^{2+} extra-cellulaire 10^{-3}M et intra-cellulaire 10^{-5} forment un gradient de concentration maintenu grâce à des pompes Ca^{2+} (ATPase)*
Les calciosomes sont des compartiments spécialisés dans lesquels la concentration du Ca^{2+} est de 10^{-3}M. Ils présentent à leur surface des pompes calciques spécifiques

L'augmentation du Ca^{2+} intracellulaire est délétère pour la cellule

La phospholipase C est une enzyme membranaire qui possède un domaine PH qui lui permet de reconnaître des lipides membranaires particuliers appelés phospho-inoséthides.

Ils dérivent du phosphatidyl-inositole et possèdent de nombreux groupements hydroxyles dans des positions différentes qui peuvent être phosphorylés et déphosphorylés.

A chaque phosphorylation, dans des positions différentes, correspondent des phospho-inoséthides particuliers
Il existe deux types de phospholipases C :

- La phospholipase C β : activée par récepteur GPCR
- La phospholipase C γ : activée par les récepteurs à tyrosine Kinase

Fonctionnement :
Les phospholipases C β agissent sur le phosphatidyl-inositole 4,5 biP va être coupé en IP3 et diacylglycérol

1- L'IP3 est hydrosoluble, il diffuse dans le compartiment intra-cellulaire et se fixe sur son récepteur canal calcique du calciosome, déclenchant la sortie du Ca^{2+} vers le cytoplasme => liaison du Ca^{2+} aux calciprotéines.

Les calciprotéines sont classées en 2 groupes :

- *Les calciprotéines dont la présence de Ca^{2+} modifie la conformation de la protéine (Calmoduline et Troponine C)*
- *Les calciprotéines dont la présence de Ca^{2+} permet la liaison aux membranes*

Fixation du Ca^{2+} sur la calmoduline => activation des Protéines kinases Calmoduline-Ca^{2+} dépendantes (PKCCD) => phosphorylation de protéines cytosoliques cibles => ceci constitue une partie de la réponse cellulaire

2- Le diacylglycérol est liposoluble, il reste dans la membrane, l'augmentation du Ca^{2+} cytosolique fait migrer les PKC vers la membrane, elles sont activées par le diacylglycérol => phosphorylation d'autres protéines cytosoliques => ceci constitue la 2ème partie de la réponse cellulaire.

Arrêt de la réponse :
L'action de l'IP3 est très brève. Un phosphore spécifique de l'IP3 est hydrolysé pour former l'inositole-1,4-biP qui est incapable de se fixer sur les récepteurs du calciosome.

Classification des protéines G :

On connait actuellement 40 s-u α différentes, 5 s-u β différentes et 10 s-u γ différentes.

L'analyse des séquences de AA des différentes s-u α montre qu'il y a 90% d'analogie de séquence et 10% de séquences variables.

- Les séquences conservées correspondent aux propriétés communes de toutes les s-u α (interaction avec les s-u β-γ, capacité à lier le GDP ou le GTP et l'activité GTPasique).

- Les régions variables interviennent dans la reconnaissance des récepteurs et dans l'interaction avec l'effecteur enzymatique

D'une manière générale, les protéines G sont classées en fonction de leur s-u α.

La classification est basée sur la réponse de l'effecteur enzymatique :

- Protéines Gs : s-u α s, les récepteurs sont des récepteurs β-adrénergiques. L'effecteur est l'adénylcyclase, il y a stimulation de son activité. (les plus nombreuses)

- Protéines Gi : s-u α i, les récepteurs sont des récepteurs α2-adrénergiques. L'effecteur est l'adénylcyclase, il y a inhibition de son activité.

- Protéines Gq : s-u α q, les récepteurs sont des récepteurs α1-adrénergiques. L'effecteur est la phospholipase C, il y a stimulation de son activité.

Régulation des récepteurs GPCR :
Cela se fait par un mécanisme de désensibilisation à travers la phosphorylation du récepteur dans sa région cytosolique par les PKA ou PKC. Ceci modifie sa conformation et ne lui permet plus de fixer l'hormone

- Désensibilisation homologue : la phosphorylation est réalisée par le produit de la réponse cellulaire.

- Désensibilisation hétérologue : il y a interconnexion croisée entre les deux protéines kinase A et C

En supplément par rapport à ces deux désensibilisations, les récepteurs β-adrénergiques peuvent utiliser une désensibilisation βARK (β Adrénergique Receptor Kinase) : phosphorylation en des sites différents des autres.
Ceci permet la fixation sur le récepteur de la β-Arrestine qui va conduire à son endocytose.

R! *les récepteurs adrénergiques sont présents en majorité dans toutes les cellules ; et 80% des hormones protéiques utilisent le mécanisme de l'adénylcyclase.*

2- Récepteur à activité catalytique :

Ils prennent en charge le message apporté par l'hormone et assurent le mécanisme de transduction grâce à leur activité enzymatique propre.

En fonction de leur activité enzymatique, on distingue :

- Les récepteurs à activité Tyrosine Kinase.
- Les récepteurs à activité Serine/Thréonine Kinase.
- Les récepteurs couplées à une activité kinase cytosolique.

Les récepteurs à tyrosine Kinase :
Dans cette famille on trouve les récepteurs à l'insuline et au facteurs de croissance

R! *les facteurs de croissance sont des polypeptides qui transmettent des signaux mitotiques, ex :*

- *L'IGF 1 ou 2 (insuline like)*
- *L'EGF (epidermal)*
- *PDGF (platelet derived)*
- *FGF (fibroblaste)*
- *NGF (nerve)*
- *MGF (mechano)*

Les récepteurs tyrosine kinase possèdent 3 caractéristiques :
1- La structure : ils possèdent tous :

- Un domaine extra-cellulaire qui fixe le ligand
- Un domaine trans-membranaire formé par une hélice α
- Un domaine cytosolique qui porte deux régions : une région régulatrice (responsable de l'auto-

phosphorylation) + une région catalytique (porte l'activité tyrosine kinase)

2- Le mécanisme de transduction : il est assuré grâce à l'activité tyrosine kinase

3- Un double niveau d'activation : avec une réponse cytosolique (métabolique) et une réponse nucléaire (activité mitotique)

Mécanisme de transduction :
- Activation du récepteur.
- Transconformation : modification de la conformation du domaine extra-cellulaire => les deux récepteurs se rapprochent
- Dimérisation des récepteurs : les deux domaines cytosoliques se rapprochent, et interagissent (région régulatrice)
- Auto-phosphorylation sans intervention d'enzyme
- Stimulation de l'activité tyrosine kinase.

L'ensemble site phosphorylé + activité tyrosine kinase induit la phosphorylation de protéines cytosoliques possédant des motifs caractéristiques :
- Les domaines SH_2 et SH_3 : ils permettent l'interaction avec des tyrosines phosphorylées
- Les domaines PTB (phospho-tyrosin Binding) : il permettent la liaison avec les sites de liaison de l'ATP et les tyrosines phosphorylées
- Le domaine PH : il s'associe à des lipides membranaires, permettant l'incorporation de protéines dans la membrane (**ex :** translocation des GLUT 4)

L'organisation de la réponse cellulaire se fait par l'intermédiaire de 3 voies :
Elles se font en même temps, mais le degré d'activation de chacune d'elles (et donc le résultat final de la réponse cellulaire) dépend à la fois du ligand et du dimère concerné.

1- La voie de la phospholipase C γ : elle induit la sortie du Ca^{2+} (comme vue précédemment)

2- La voie des MAP Kinase : (Mitogene Activating Protein)
Cette voie régule les fonctions de croissance et de différenciation, elle est organisée en 3 niveaux de phosphorylation qui agissent séquentiellement (le 1er permet le 2ème, le 2ème permet le 3ème).
- Activation du récepteur.
- Fixation de la GRB2 sur le récepteur par son domaine SH2
- Fixation de la GRB2 sur le complexe SOS-GAP par son domaine SH3 => déclenchement de l'activité Guanin Exchange Factor (GEF)
- La protéine RAS est inactive (RAS i-GDP) => interaction avec la SOS => RAS active (RAS a-GTP)
- La RAS déclenche une cascade de phosphorylation en 3 niveaux : elle phosphoryle le RAF qui phosphoryle le MAK (ou MEK) qui phosphoryle le MAPK (ou ERK)

- Le MAPK rentre dans le noyau et provoque la transcription du Cfos (facteur de transcription) qui à son tour provoque la transcription de gênes du cycle cellulaire
- Le MAPK phosphoryle aussi 2 facteurs de transcription TCF et SRF qui vont activer la transcription de protéines de la prolifération cellulaire

R! *- RAF existe sous 3 formes : la RAF B (partenaire privilégié de la RAS,* ***2P****), les RAF A et C (****4P****)*

– *Il existe 3 protéines RAS, les RAS K, les RAS H et les RAS N. Souvent appelée petite protéine G*

– *GRB2 (Growth Factor Receptor Bind), MAK (Mitotic Activating Kinase), MEK (mytogene extracellular kinase), ERK (extracellular regulated kinase)*

- La phosphorylation correspond toujours à une activation

Contrôle de la voie : RAS possède une activité GTPasique qui lui permet de retourner vers la forme inactive.

Altération de RAS et de RAF :
Les mutations de RAS (K, H ou N => mutations Full RAS) sont retrouvées dans de nombreux cancers : elles sont retrouvées dans 90% des cancers du pancréas, 40% des cancers du côlon.
Ces mutations siègent au niveau de la région à activité GTPasique => activité perpétuelle.

RAF peut être oncogénique, une mutation particulière mime l'environnement du phosphate et active la RAF perpétuellement.

3- Voie de la phosphatidyl 3-Kinase (PI3 kinase) :
Elle aboutit à la transcription de gènes impliqués dans la survie cellulaire (transcription ou réponse cytosolique ?)

La molécule la plus importante de cette voie est la PI3 Kinase, elle est formée d'une s-u régulatrice P85 et d'une s-u catalytique P110

- Activation du récepteur.
- Interaction de la P85 avec le récepteur avec son domaine SH2 => Activation de P110
- P110 interagit avec des lipides membranaires => transformation du phosphatidyl-inositol 4,5-diP (PIP2) en phosphatidyl-inositol 3,4,5-triP (PIP3).

C'est le phosphore en position 3 qui active des protéines cytosoliques possédant un domaine PH.

Parmi ces protéines on trouve en particulier la PDK (phospho-inosityd dépendante kinase), elle phosphoryle la PKC et la PKB (appelée aussi AKT).

La PKB va phosphoryler des protéines qui orientent la cellule vers la survie, en particulier la protéine mTor dont les actions ont pour résultat l'augmentation de la synthèse protéique, la stimulation de l'angiogenèse et donc de la croissance cellulaire.

Régulation de la voie :
Elle se fait grâce à la PTEN qui hydrolyse le phosphate en position 3 => détachement de la PKB de la membrane.

Application au récepteur de l'insuline :
Le récepteur de l'insuline est formé de 2 s-u α (extracellulaires) et 2 s-u β (cytosoliques, responsables de la transduction).

La transduction suit les étapes décrites plus haut. Les protéines cytosoliques les plus importantes sont appelées IRS (insulin receptor substrat), elles possèdent un domaine PTB.
Leur interaction avec le récepteur entraine leur phosphorylation => recrutement d'autres protéines cytosoliques : P60G (voie de la MAP kinase) ou P60P (voie de la PIP3)

Dans la voie de la PIP3, l'AKT (PKB) va phosphoryler :
AS160 : localisé dans la membrane des vésicules des GLUT4, c'est un inhibiteur de la translocation. La phosphorylation lève l'inhibition => translocation des GLUT4.

Fox 01 (facteur de transcription) => il active la transcription des gènes de PEPCK et G6Pase => la phosphorylation le fait migrer dans le cytosol => bloquage de la néoglucogenèse

GSK (glycogène synthétase kinase) => la phosphorylation active la GSK qui lève l'inhibition de la glycogène synthase => stimulation de la synthèse de glycogène

SREBP 1-C : facteur de transcription présent dans le cytoplasme, sa phosphorylation par mTor lui permet de migrer vers le noyau => stimulation de la transcription de l'acétyle-CoA carboxylase et l'AG synthase => stimulation de la lipogenèse

Les récepteurs Serine-Thréonine Kinase :

La majorité de ces récepteurs appartient à la famille des récepteurs à TGF (Tumoral Growth Factor). Ils exercent des effets inhibiteurs puissants sur la prolifération de nombreux types cellulaires

Les TGF sont les seuls facteurs de croissance à ne pas avoir de récepteur tyrosine kinase

Les récepteurs couplés à une activité kinase cytosolique :
Les récepteurs qui utilisent la voie JAK/STAT sont les récepteurs des cytokines et de l'érythropoïétine.
Ils contrôlent de nombreux processus impliqués dans la croissance et la différenciation de populations cellulaires spécifiques à un moment donné.

Ex : durant la grossesse, la prolactine induit la différenciation de cellules épithéliales de la glande mammaire en cellules acineuses qui produisent les protéines du lait et les sécrètent.

Ex2 : l'érythropoïétine déclenche la production de globules rouges en induisant la prolifération et la différenciation de progéniteurs érythroïdes de la moelle osseuse.

L'érythropoïétine est synthétisée par le rein, qui surveille la concentration d'O_2 dans le sang. Une diminution de la concentration d'O_2 signifie une diminution du nombre de GR

Les cellules rénales répondent par l'intermédiaire d'un facteur sensible à la concentration d'O_2 appelé facteur THIF1 qui stimule la synthèse d'érythropoïétine et sa libération.
Elle se fixe sur les progéniteurs érythroïdes pour leur permettre d'échapper à l'apoptose.